

ANEMIJA U KRONIČNOJ BUBREŽNOJ BOLESTI

LEONARDO BUKMIR^{1,2}, MARTINA FIŠIĆ², INES DIMINIĆ-LISICA^{1,2}
i ALEKSANDAR LJUBOTINA^{1,2}

¹Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu i

²Ordinacija opće medicine, Rijeka, Hrvatska

Bubrežna anemija nastaje kao posljedica kronične bubrežne bolesti (KBB). Incidencija se povećava s napredovanjem KBB. Cilj rada je informiranje obiteljskih liječnika o najnovijim spoznajama i načinima aktivnijeg pristupa anemiji kronične bubrežne bolesti, sukladnim s nacionalnim smjernicama. Pretražene su elektroničke baze podataka *PubMed* i *Cochrane Database of Systematic Reviews* radi dohvaćanja retrospektivnih studija koje su objavljene između 1996. i 2015. godine korištenjem ključnih riječi po MeSH-u "anemia", "chronic renal insufficiency", "erythropoietin" i "primary health care". Dodatno su ručno pretražene reference svih dostupnih relevantnih članaka i udžbenika. Primjena lijekova za stimulaciju eritropoeze (LSE) usporava progresiju KBB, smanjuje potrebu za transfuzijama krvi i poboljšava kvalitetu života. Ciljna koncentracija hemoglobina (Hb) koju valja trajno održavati je 110-120 g/L. Veća razina Hb povezana je s većom smrtnosti bolesnika na dijalizi i pojavnosti većih kardiovaskularnih incidenata. Ovisno o stupnju kronične bolesti (predijalizna, dijalizirana populacija), dobi, prisutnom riziku, početno i održavajuće liječenje kao i ciljnu razinu hemoglobina treba strogo individualizirati. Zaključuje se da rano prepoznavanje i primjereni ispravak anemije primjenom LSE koristi bolesnicima s KBB. Ciljna koncentracija Hb koju valja trajno održavati je 110-120 g/L. Sustavnom provedbom primarne i sekundarne prevencije, uz edukaciju i implementaciju stručnih nacionalnih smjernica u svakodnevni rad liječnika obiteljske medicine, može se poboljšati zdravstvena skrb bolesnika koji boluju od KBB.

Ključne riječi: anemija, kronična bubrežna bolest, eritropoetin, primarna zdravstvena zaštita

Adresa za dopisivanje: Leonardo Bukmir, dr. med.
Ul. Slavka Krautzeka 25
51 000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: leonardo.bukmir@gmail.com

UVOD

Kronična bubrežna bolest je oštećenje bubrega i/ili smanjenje bubrežne funkcije, tj. glomerularne filtracije ($<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) dulje od 3 mjeseca. Jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema razvijenih zemalja (1-3). Prevalencija u svijetu se procjenjuje na 8-16 %, a predviđa se daljnje povećanje prevalencije (4,5). Anemija je jedna od pratećih komplikacija KBB (6). Može biti prvi znak bolesti bubrega (7). Pojavljuje se rano, već pri smanjenju glomerularne filtracije $\text{GF} < 60 \text{ mL/min}$ u muškaraca, odnosno $<50 \text{ mL/min}$ u žena. Napredovanjem KBB anemija se pogoršava, a time i brojni učinci na organske sustave. Posljedično dolazi do pogoršanja drugih bolesti i izraženije kliničke slike. Anemija ima izravan utjecaj na zdravstvene troškove i kvalitetu života pacijenata u predijaliznoj fazi i dijaliziranoj fazi (8). Zbog gubitka funkcionalnog tkiva i smanjene mogućnosti stvaranja eritropoetina bubre-

zi ne mogu na smanjenu masu eritrocita odgovoriti povećanim stvaranjem i lučenjem eritropoetina zbog čega razina ovog hormona u plazmi ostaje neprimjereno niska u odnosu na težinu anemije (4). Drugi patofiziološki mehanizam je smanjena proizvodnja eritrocita zbog inhibicije koštane srži uremičnim toksinima koji s jedne strane zaustavljaju sintezu hema, a s druge diferencijaciju eritroidnih matičnih stanica. Treći mehanizam nastanka anemije u KBB je hemoliza odnosno skraćeni životni vijek eritrocita. Jedan od uzroka je i manjak željeza koji je povezan sa smanjenom resorpcijom željeza zbog otoka sluznice gastrointestinalnog trakta, povećanim gubitkom zbog okultnog krvarenja, smanjenim oslobađanjem iz depoa u organizmu zbog mikroinflamacije i povećanog stvaranja hepcidina u jetri. Hepcidin je regulator homeostaze željeza, stvara se u jetri, inhibira vezanje željeza na enterocitima dvanaesnika, makrofazima i inhibira ulazak željeza u plazmu. To ostvaruje tako što se veže na

feroportun i time blokira njegov učinak prenošenja željeza iz unutrašnjosti stanice u međustanični prostor, u enterocitima dvanaesnika, hepatocitima jetre i makrofazima retikuloendotelnog sustava (9). U KBB nalazimo povišene razine hepcidina kao posljedicu upalnih citokina i smanjenog renalnog klirensa. Od dodatnih faktora koji utječu na razvoj anemije u KBB najvažniji su manjak folne kiseline i vitamina B12, akutna i kronična upala, hiperparatireoidizam s posljedičnom fibrozom koštane srži, malnutricija, kaheksija. Pridružene bolesti i lijekovi koji se koriste u liječenju osnovne i pridruženih bolesti sudjeluju u razvoju anemije. Neki od lijekova koji se dovode u vezu s anemijom u KBB su inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitori) te nesteroidni antireumatici (NSAR) (10). Bolesnici sa šećernom bolesti skloniji su ranijem razvoju anemije i imaju tri puta veći rizik za nastanak anemije nego nedijabetičari uz istu bubrežnu funkciju i iste zalihe željeza. U bolesnika s dijabetesom, kongestivnim zatajenjem srca i upalnim bolestima anemija je izraženija (11). Anemija je neovisni čimbenik rizika za razvoj srčanožilnih bolesti u bolesnika s KBB. Ispravak anemije može usporiti propadanje srčane funkcije, a u nekih bolesnika dokazano je i poboljšanje (12). Anemija pogoršava kardijalnu i renalnu funkciju, a smanjenje funkcije jednog organa može dovesti do akutnog ili kroničnog smanjenja funkcije drugog organa. Interakcija bolesti bubrega i srca sadržana je u kardioresrenalnom sindromu koji je svojim različitim manifestacijama značajan uzrok KBB (13). Lijekovi koji stimuliraju eritropoezu (LSE) i adjuvantna terapija željezom značajno su unaprijedili liječenje anemije i kvalitetu života, smanjujući obolijevanje i smrtnost od kardiovaskularnih bolesti, ukupni morbiditet i mortalitet. Kod ovih pacijenata vrlo bitna je rana detekcija pada glomerularne filtracije, te praćenje i češće kontrole pacijenta koji imaju prilježne bolesti poput arterijske hipertenzije, dijabetesa melitusa te praćenje pacijenata koji imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu KBB.

Cilj rada je informiranje obiteljskih liječnika o najnovijim spoznajama i načinima aktivnog pristupa anemiji kronične bubrežne bolesti, sukladnim s nacionalnim smjernicama.

METODA

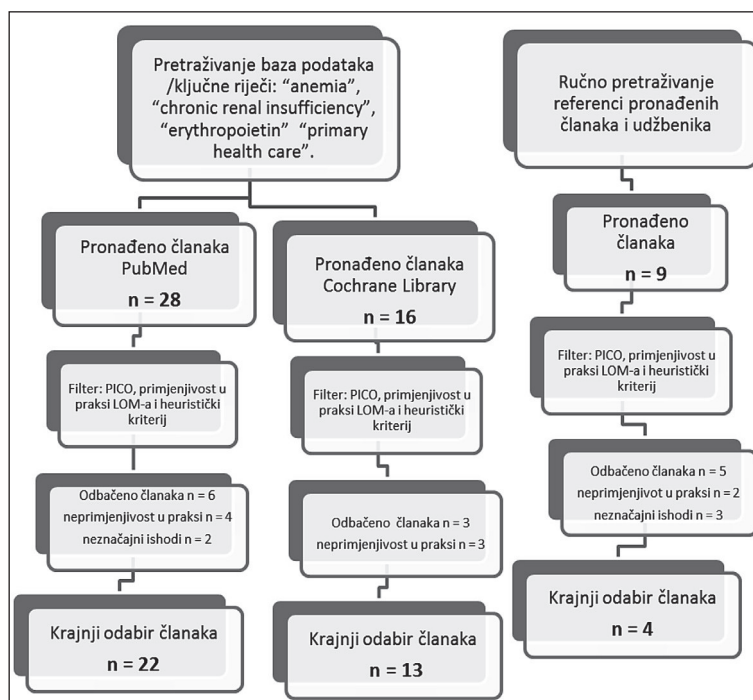
Prikupljanje i analiza podataka

Provedeno je pretraživanje znanstvene i stručne literature kako bi se identificirale kliničke studije i meta-analize koje su se bavile zbrinjavanjem anemije

uzrokovane kroničnom bubrežnom bolešću. Pretražene su elektroničke baze podataka *PubMed* i *Cochrane Database of Systematic Reviews* radi dohvaćanja retrospektivnih studija koje su objavljene između 1996. i 2015. godine, korištenjem ključnih riječi po MeSH-u "anemia", "chronic renal insufficiency", "erythropoietin" i "primary health care". Dodatno je ručno pretražena bibliografija svih dostupnih relevantnih članaka i udžbenika. Pretraživanje nije imalo jezično ograničenje. Ako su naslovi i sažetci studija bili dostupni, značajnost studija utvrđena je pomoću PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*) pitanja, uzimajući u obzir uzorak pacijenata, odnosno problem, proveden u intervenciju, usporedbu s drugim studijama i zdravstvene ishode. U slučaju kada naslov i sažetak studije nisu bili dovoljni da se utvrdi njezina značajnost, studija je bila podvrgnuta daljnjoj analizi.

Kriteriji za odabir

Kriteriji za utvrđivanje značajnosti studije bili su, uz PICO pitanja, primjenjivost rezultata u svakodnevnom radu obiteljskog liječnika i heuristički kriterij poticanja obiteljskih liječnika na proučavanje područja anemije uzrokovane kroničnom bubrežnom bolešću. Metoda pretraživanja literature grafički je prikazana na sl. 1.



Sl. 1. Grafički prikaz metode pretraživanja literature o zbrinjavanju kronične anemije uzrokovane kroničnom bubrežnom bolešću u razdoblju od 1996. do 2015. god.

REZULTATI

Brojna istraživanja dokazala su nedvojbeno korist liječenja bubrežne anemije s LSE. Istraživanje Tsubakiha-
ra i sur. pokazalo je da održavanje razine hemoglobina Hb ($11,0 \leq \text{Hb} \leq 13,0 \text{ g/dl}$) alfa darbepoetinom dovodi do usporavanja napredovanja KBB i boljeg očuvanja bubrežne funkcije kod predijaliziranih bolesnika s KBB (14). U meta-analizi koju su proveli Cody i sur. ranim popravkom anemije primjenom LSE kod 461 pacijenta u predijaliznoj fazi smanjili su potrebu za transfuzijama krvnih pripravaka i poboljšali kvalitetu života (15).

Na drugoj strani rezultati dviju studija „Rezultati istraživanja smanjenja kardiovaskularnog rizika ranim liječenjem anemije sa epoetinom beta“ (*Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta* - CREATE) i studija „Korekcija hemoglobina i ishod u renalnoj insuficijenciji“ (*Corection of Hb and Outcomes in Renal Insufficiency* - CHOIR) studije pokazuju da rani ili potpuni ispravak anemije s višim ciljnim koncentracijama Hb u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću nema renoprotektivni učinak, ne smanjuje smrtnost ili kardiovaskularne bolesti u usporedbi s djelomičnom korekcijom anemije (16).

Palmer i sur. u svom su istraživanju ustanovili veću pojavnost većih kardiovaskularnih incidenata. Pokazali su da je veća razina Hb bila povezana s povećanim rizikom za moždani udar (kod pacijenata koji su bili na terapiji darbepoetinom alfa), arterijsku hipertenziju i mogućnosti vaskularnih incidenata kao što su tromboze u usporedbi s nižim razinama Hb (17). U velikom istraživanju smanjenja kardiovaskularnih događaja primjenom Aranespa u terapiji (*Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy* - TREAT) u predijaliziranih bolesnika s diabetesom i KBB s umjerenom anemijom rezultati pokazuju da ispravak anemije nije utjecao na smanjenje smrtnosti i pojavnosti velikih kardiovaskularnih događaja, ali se pokazala veća pojavnost moždanog udara (18). Rezultati istraživanja na 321 pacijentu koji su proveli Kilpatrick i sur. pokazali su da pacijenti sa slabim početnim odgovorom na LSE imaju nižu prosječnu razinu hemoglobina nego bolesnici s boljom razinom hemoglobina usprkos primanju veće doze darbepoetina alfa. Pacijenti sa slabijim odgovorom na terapiju (darbepoetin alfa) imali su veći rizik od smrtnosti uzrokovane kardiovaskularnim incidentima (19). Preduvjet za uspješno liječenje lijekovima koji stimuliraju eritropoezu jest dovoljna količina željeza za ugradnju u eritrocite, koju po potrebi valja nadomjestiti prije primjene LSE. Agarwal i sur. pratili su učinke intravenskog željeza u odnosu za oralnu primjenu kod pacijenata s KBB anemijom i deficitom željeza. Izabrani pacijenti bili u 3. i 4. fazi KBB bolesti uz to su imali anemiju i deficit željeza. Ishod je

pokazao da su veće nuspojave u obliku kardiovaskularnih incidenata bile u skupini koja je primala intravensko željezo (20). Novija istraživanja usmjerena su na nove metode liječenja anemije, trenutno se najviše obećavajući čine stabilizatori čimbenika indukcije hipoksije (*Hypoxia-Inducible Factor* - HIF). Ova vrsta lijekova stimulira eritropoezu endogenim putem, također reguliraju i metabolizam željeza te interakciju s hepcidinom. Farmakološke manipulacije s HIF stabilizatorima omogućavaju novi put liječenja anemije u KBB, no potrebno je provesti još daljnja istraživanja zbog nuspojava (21, 22).

RASPRAVA

Usprkos napretku u prevenciji, dijagnostici i liječenju KBB, prevalencija i incidencija kao i veliki troškovi liječenja ove skupine bolesnika stalno se povećavaju (23,24). Brojne kliničke studije jasno su definirale veličinu problema KBB i ukazale prema kojim rizičnim skupinama populacije treba usmjeriti mjere prevencije i ranog otkrivanja bolesti. Unatoč tome KBB i pridružena joj anemija najčešće se otkrivaju u kasnoj fazi bolesti s uznapredovalom insuficijencijom kada su mogućnosti učinka na tijek bolesti malene. Sve više se ističe važnost ranog otkrivanja KBB kako bi se usporilo ili zaustavilo napredovanje bolesti (24). Kontinuitet skrbi obiteljskim liječnicima omogućava privilegirani položaj (25,26) da u svakodnevnom radu provode probir svojih bolesnika s visokim rizikom za kronične bolesti bubrega, što olakšava otkrivanje mnogih neotkrivenih bolesnika. Unatoč kontinuitetu skrbi i privilegiranom položaju za ranu dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika, rezultati brojnih studija ukazuju na nepravodobno prepoznavanje (27,28) i kasno upućivanje nefrologu bolesnika s KBB. Nepoznavanje smjernica (29,30) i nedovoljno razrađeni mehanizmi njihove implementacije u svakodnevnom radu glavne su prepreke za unaprjeđenje i poboljšanje skrbi ovih bolesnika. Nedovoljna educiranost, niska motivacija i razina svijesti o značenju problematike uz inertnost i nedostatak vremena dodatno utječu na lošiju kvalitetu skrbi ove skupine bolesnika. KBB je kompleksna bolest s implikacijama na gotovo sve organe u ljudskom tijelu pa je iluzorno očekivati da obiteljski liječnici mogu znati svaki učinak, no ključne važne elemente za prevenciju, rano otkrivanje, liječenje i progresiju bolesti potrebno je poznavati kako bi skrb najvećeg broja kroničnih bubrežnih bolesnika prvog i drugog stupnja bila kvalitetnija.

Otkrivanje KBB

Poteškoće ranog prepoznavanja KBB objektivno postoje jer je velik postotak KBB bez uočljivih simptoma

ma. No zato postoje učinkovite metode kojima se može procijeniti rizik za pacijente s kroničnom bolesti bubrega, koje treba naučiti koristiti u ambulantama primarne zaštite kako bi se sistematiziralo upućivanje pacijenata visokog rizika nefrolozima koje je u dosadašnjoj praksi većinom zakašnjelo. Važno je istaknuti kako se koncentracija kreatinina u serumu ne bi smjela rabiti u svakodnevnoj rutinskoj praksi kao pokazatelj ranog oštećenja bubrežne funkcije zbog niske dijagnostičke osjetljivosti. Vrijednost kreatinina u serumu raste tek kada se glomerularna filtracija (GFR) smanji za 50 % i više od normale. GFR se može smanjiti i prije pojave simptoma i korelira s težinom KBB. Za kvalitetniji rad obiteljskog liječnika poželjno bi bilo da laboratoriji rutinski daju eGFR vrijednost kod svih odraslih bolesnika. Rane faze KBB otkrivaju se promjenama u urinu (albuminurija, proteinurija, hematurija). Iako na tržištu postoje test trake za brzo i jednostavno određivanje albumina u urinu, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) ne „pokriva“ trošak testa, iako smjernice uvrštavaju mikroalbuminuriju i blago bubrežno oštećenje u glavne čimbenike kardiovaskularnog rizika.

Prema najnovijim smjernicama svakom pacijentu s povećanim rizikom oboljevanja od KBB treba jednom godišnje učiniti analizu eGFR i omjer albumin/kreatinin. Za procjenu subkliničkog oštećenja uz klirens kreatinina ravnopravno se može koristiti i Cockcroft Gaultova ili skraćena modificirana formula kod bolesti bubrega (*Modification of Diet in Renal Disease Study* - MDRD). Kod ranog otkrivanja kronične bubrežne bolesti treba osigurati brzu, učinkovitu dijagnostiku i terapiju. Skrb mora uključivati učinkovito liječenje temeljeno na postojećim nacionalnim smjernicama kako bi se postigla optimalna kontrola bolesti, prevenirala progresija i komplikacije.

Dijagnostika anemije kronične bubrežne bolesti

U dijagnostičkom postupku bubrežne anemije liječniku obiteljske medicine mogu pomoći nove smjernice neprofitne organizacije stručnjaka sa ciljem poboljšanja skrbi i ishoda liječenja bolesnika s KBB u svijetu (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes* - KDIGO) kao i posljednja inačica hrvatskih smjernica koju je objavilo Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju (HDNDT). Postavljanje dijagnoze anemije u KBB kod odraslih i djece starije od 15 godina podrazumijeva smanjenje koncentracije Hb <130 g/L u muškaraca i 120 g/L u žena. U djece mlađe od 15 godina, u dobi od šest mjeseci do pet godina ako je Hb <110 g/L, u djece od pet do dvanaest godina, ako je Hb <115 g/L i u djece od dvanaest do petnaest godina, ako je Hb <120 g/L uz smanjenje klirensa kreatinina ispod 60 mL/min i ispunjenje ostalih kriterija za KBB (30,31). Prema preporukama u smjernicama u svih

bolesnika za dijagnozu anemije potrebno je učiniti: kompletnu crvenu krvnu sliku uključujući koncentraciju hemoglobina (procjena tipa anemije), MCV (prosječni volumen eritrocita), MCH (prosječni hemoglobin u eritrocitima), MCHC (prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitima - procjena tipa anemije), broj leukocita, diferencijalnu krvnu sliku, broj trombocita, retikulocite (procjena eritropoetske aktivnosti), razinu serumskeg feritina (procjena skladišta željeza), saturaciju transferina u plazmi (TSAT), razine vrijednosti vitamina B12 i folne kiseline, C reaktivni protein (procjena upale). Laboratorijska obrada može se usmjeriti i na procjenu okultnog krvarenja, koncentraciju PTH, testove hemolize (haptoglobin, LDH, bilirubin, Coombsov test) elektroforezu i imunoforezu bjelancevina, albumine u serumu, elektroforezu hemoglobina i biopsiju koštane srži. Inicijalnom obradom nužno je otkloniti moguće druge uzroke anemije (krvarenje, mikroinflamaciju, nedostatak željeza) te učinak pridruženih bolesti kao i mogući utjecaj lijekova (blokatori konvertaze, blokatori receptora za angiotenzin II) koje bolesnici uzimaju u terapiji.

Nakon isključenja drugih uzroka anemije u bolesnika s KBB kod kojih je Hb <110 g/L u dva mjerenja u razmaku od najmanje dva tjedna, treba započeti liječenje s LSE.

Liječenje

Liječnik obiteljske medicine kao osoba prvog kontakta mora biti educiran i upoznat s nacionalnim smjernicama liječenja anemije bubrežne bolesti kako bi kvalitetnije samostalno ili u suradnji s nefrolozima pratio ovu skupinu bolesnika. Liječenje KBB temelji se na smjernicama primijenjenim na individualnog bolesnika.

Preduvjet za uspješno liječenje lijekovima koji stimuliraju eritropoezu jest dovoljna količina željeza za ugradnju u eritrocite, koju po potrebi valja nadomjestiti prije primjene LSE. Pravodobno započinjanje liječenja anemije LSE jedan je od glavnih razloga većeg preživljavanja, prije i nakon početka liječenja dijalizom. Liječenje u ranijoj fazi može smanjiti komplikacije i napredovanje bolesti kao i visoke troškove kasnijeg liječenja. Pri tomu je vrlo važna pravilna uporaba LSE, redovito praćenje koncentracije Hb, kliničkog stanja bolesnika kao i liječenja preparatima željeza.

Prema nacionalnim smjernicama u bolesnika s KBB ciljne vrijednosti Hb treba održavati unutar 110-120 g/L. Potreban je oprez kod viših ciljnih vrijednosti Hb osobito kod bolesnika s dijabetesom i bolesnika s kardiovaskularnim bolestima. Neke studije su pokazale da potpuno ispravljanje anemije ne smanjuje smrtnost ili kardiovaskularne bolesti u bolesnika s KBB u usporedbi s djelomičnom korekcijom anemije.

Uporaba LSE s oprezom preporuča se kod bolesnika s KBB i aktivnom malignom bolesti, moždanim udarom i malignom bolesti u anamnezi. Ova stanja nisu apsolutna kontraindikacija za primjenu LSE te kod njih i u drugim slučajevima individualnim pristupom procjenjujući rizik i korist liječenja, treba težiti korekciji serumskog hemoglobina oko 100 g/L, a ne inzistirati na ispravljanju anemije (30).

U bolesnika s KBB koji nisu na dijalizi (predijalizna populacija) početak primjene i liječenje LSE potrebno je individualizirati, a početna razina Hb ne bi trebala biti niža od 100 g/L. Kod bolesnika s nižim rizikom, liječenje LSE može započeti i pri višim vrijednostima Hb, ali ne većim od 120 g/L. U visoko rizičnih bolesnika, posebno onih s pridruženom ishemijskom bolesti srca, liječenje može započeti kod vrijednosti Hb 90-100 g/L s ciljnom vrijednosti Hb oko 100 g/L. U osoba sa simptomatskom anginom pectoris i dijabetičara s asimptomatskom anginom pectoris liječenje može započeti i kod razina Hb iznad 100 g/L (30,31). Uprkos dokazanoj učinkovitosti i stručnim preporukama u ispravljanju anemije u bolesnika s KBB (predijalizna populacija, stadij 1.-4.), kao i u osoba s bubrežnom anemijom koje imaju funkcionalni presadak bubrega HZZO još uvijek ne „pokriva“ trošak liječenja (30).

U bolesnika na dijalizi početak primjene i daljnje liječenje s LSE strogo je individualizirano i pod nadzorom je nefrologa. Za ciljni Hb u bolesnika na hemodijalizi preporučuje se vrijednost 110 do 120 g/L (30). U praksi je teško održati hemoglobin u tako uskim granicama osobito kod starijih bolesnika i bolesnika s pridruženim bolestima i bolesnika koji se tek uključuju na dijalizu s niskim vrijednostima hemoglobina ispod 80 g/L. Postoje dokazi da potpuni ispravač anemije u kroničnih bubrežnih bolesnika koji imaju istodobno oštećen srčano-žilni sustav može uzrokovati povećanje pobola i smrti u tih bolesnika, ali i da korist od liječenja mogu imati samo bolesnici s očuvanim srčano-žilnim sustavom (32). Jedan od problema u terapiji LSE pripravcima jest i rezistencija na LSE terapiju. Razlozi rezistencije na terapiju mogu biti razni (gastrointestinalna hemoragija, deficit folne kiseline ili vitamina B12, deficit željeza). Pacijenti sa slabijim odgovorom na terapiju (darbepoetin alfa) imaju i veći rizik od smrtnosti uzrokovane kardiovaskularnim incidentima. LSE indeks otpora/rezistencije (*Erythropoetin Resistance Index* - ERI) definira se tjednim dozama LSE pripravaka po kilogramu tjelesne težine podijeljen s hemoglobinom. Uvidjelo se da je ERI indeks u korelaciji s uzroci smrti kroničnih bubrežnih bolesnika, te da je povezan sa malnutricijom. Stoga bi se terapijom LSE trebalo započeti u ranim fazama KBB gdje bi se ranije vidjelo je li pacijent rezistentan na LSE ili ne. U stadijima predijalize LSE primjenjuju se supkutano. Učestalost njihove primjene ovisi o vrsti i namjeni (korekciji

anemije ili održavanju ciljnih vrijednosti). Tijekom liječenja potrebno je redovito praćenje koncentracije Hb i titriranje doze LSE. U fazi korekcije koncentraciju Hb potrebno je određivati svaka 2-4 tjedna, a u fazi održavanja jednom na mjesec ili dvomjesečno. Danas na tržištu postoje LSE s dugim vremenom poluživota te se primjenjuju jednom mjesečno. Zbog jednostavne primjene bolesnici ih uz edukaciju mogu davati i sami.

Procjena statusa željeza

Kod pacijenata s bubrežnom anemijom preporuča se odrediti razinu željeza (nevezano jesu li na dijalizi ili nisu) jer je razina serumskog željeza i količine željeza u depovima ove skupine bolesnika smanjena. Direktno određivanje željeza u krvi najmanje je pouzdan pokazatelj statusa željeza. Procjenu statusa željeza najčešće radimo određivanjem koncentracije serumskog feritina i vrijednosti TAST-a, mada imaju ograničenu senzitivnost i specifičnost. Feritin odražava zalihe željeza u organizmu. Nedostatak mu je nespecifičnost jer se povećava u toku akutne ili kronične upale, nekih tumora, bolesti jetre i brojnih drugih stanja što čini problem kada je feritin povećan jer se ne zna pravi razlog povišenja. Ako je feritin nizak, sigurno je da je željezo potrebno nadomještati. Vrijednost od 100 pmol/L smatra se donjom granicom, kada je potrebno nadomještati željezo u bolesnika s KBB. Drugi pokazatelj za procjenu statusa željeza je transferin a u praksi se koristi pojam TIBC (ukupni kapacitet za vezanje željeza). Gotovo cijelo željezo u plazmi vezano je za transferin. Glavni nedostatak određivanja transferina je podložnost utjecaju brojnih stanja. Manje vrijednosti transferina prisutne su kod infekcija, malnutricija, stresa a razlike između laboratorija pri određivanju transferina iz istog uzorka znaju biti velike. Zasićenje transferinskih receptora (transferrin saturation - TSAT) se obično izražava kao postotak ukupnog kapaciteta vezanja željeza (TIBC). TSAT odražava količinu željeza koja je dostupna za eritropoezu, a izračunava se prema formuli: $TSAT = (Fex100 / TIBC)$. Vrijednost TSAT 50 % pokazuje da je 50 % vezanih mjesta na molekuli transferina zauzeto željezom. TSAT manji od 20 % je pokazatelj manjka željeza (33). Smatra se da bi se kod razine feritina 500 ng/mL i TSAT 30 % trebala razmotriti primjena LSE (34). Pacijenti koji primaju dovoljne količine LSE trebali bi se prebaciti na nadomjesnu terapiju željezom kada serumska razina feritina padne na <100 ng/mL i TSAT na 20 %, no postavlja se pitanje sigurnosti dugoročne terapije željezom. Stoga se kod ovih pacijenata moraju raditi učestale kontrole statusa željeza radi prekidanja terapije da bih se izbjeglo prekomjerno davanje ili dodavanja željeza. Barem jednom mjesečno treba se provjeriti razinu feritina i TSAT kod pacijenata koji su na nadomjesnoj terapiji željezom, te bar jednom u tri mjeseca kod onih koji nisu na nadomjesnoj terapiji (35).

Dugotrajnu primjenu željeza treba izbjegavati jer povećan unos željeza može dovesti do povećanog taloženja željeza u jetri, pogoršanja ateroskleroze, oksidativnog stresa i povećanog rizika od infekcije (36,37). Prednost se daje peroralnoj primjeni kada god je moguće. Željezo se daje u dozi od 200 mg podijeljeno u 2-3 doze. Unatoč ozbiljnim nuspojavama u obliku kardiovaskularnih incidenata kod intravenske primjene željeza (38) zbog poremećene crijevne apsorpcije kod bolesnika 4. i 5. stupnja KBB, ipak se preporučuje intravenska primjena željeza u dozi od 25 do 150 mg i.v. tjedno. Postotak hipokromnih eritrocita (*Percentage of hypochromic red blood cells* - HRC) i koncentracija hemoglobina u retikulocitima (*Reticulocyte hemoglobin concentration* - CHr) može pomoći u procjeni statusa željeza. Funkcionalni nedostatak željeza označava vrijednost HRC >10 %, dok vrijednosti HRC <2,5 % označavaju normalnu vrijednost (39). Praktična formula za izračunavanje potreba za željezom:

Željezo (mg) = TT(kg) x željena razina Hb (g/L) - sadašnja razina Hb (g/L) x 0,24 + količina za popunjavanje rezervi (odrasli 500 mg, djeca 15 mg/kg TT).

ZAKLJUČAK

Sustavnom provedbom primarne i sekundarne prevencije uz edukaciju i implementaciju nacionalnih smjernica u svakodnevni rad liječnik obiteljske medicine može utjecati na poboljšanje zdravstvene skrbi bolesnika s bubrežnom anemijom.

Liječenje anemije kronične bubrežne bolesti temelji se na nacionalnim smjernicama. Primjena LSE koristi bolesnicima s bubrežnom anemijom. Ciljna koncentracija Hb koju valja trajno održavati je 110-120 g/L. Odluku o početku liječenja s LSE treba strogo individualizirati kako u predijaliznih tako i kod dijaliziranih bolesnika uzimajući u obzir rizike i koristi.

L I T E R A T U R A

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int* 2013; 84: 5-14.
2. Takahashi S, Okada K, Yanai M. The Kidney Early Evaluation Program (KEEP) of Japan: Results from the initial screening period. *Kidney Int* 2010; 77: 17-23.
3. Mahapatra HS, Gupta YP, Sharma N, Buxi G. Identification of high-risk population and prevalence of kidney damage among asymptomatic central government employees in Delhi, India. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016; 27: 362-70.
4. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K i sur. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382: 260-72.
5. Hoerger TJ, Simpson SA, Yarnoff BO i sur. The future burden of CKD in the United States: A simulation model for the CDC CKD Initiative. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 403-11.
6. Yarnoff BO, Hoerger TJ, Simpson SA i sur. The Cost-Effectiveness of Anemia Treatment for Persons with Chronic Kidney Disease. *PLoS One* 2016; 11: e0157323.
7. Rački S, Bašić-Jukić N, Kes P i sur. Croatian Society for Nephrology, Dialysis and Transplantation. Treatment of anemia in chronic kidney disease-position statement of the Croatian Society for Nephrology, Dialysis and Transplantation and review of the KDIGO and ERBP guidelines. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 215-21.
8. Li Y, Shi H, Wang WM i sur. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease: First multicenter, cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3872.
9. Kohan DE, Pritchett Y, Molitch M i sur. Addition of atrasentan to renin-angiotensin system blockade reduces albuminuria in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 763-72.
10. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z i sur. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 391-9.
11. Loutradis C, Skodra A, Georgianos P i sur. Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: A nested case-control study. *World J Nephrol* 2016; 5: 358-66.
12. Racki S, Maleta I. Role of renal anemia in progression of chronic kidney disease. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 33-7.
13. Kes P. Lijekovi koji stimuliraju eritrocitopoezu: 21 godina kliničkog iskustva. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 1-2.
14. Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S i sur. High Target Hemoglobin With Erythropoiesis-Stimulating Agents Has Advantages in the Renal Function of Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 16: 529-540.
15. Cody J, Daly C, Campbell M i sur. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD003266.
16. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N i sur. CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-84.
17. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC i sur. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010; 153: 23-33.
18. Singh AK, Szczek L, Tang KL i sur. CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.

19. Reardon G, Wasserman MR, McKenzie RS, Hord RS, Kilpatrick B, Bailey RA. The prevalence and recognition of chronic kidney disease and anemia in long-term care residents. *Consult Pharm* 2012; 27: 627-40.
20. Agarwal R, Rizkala AR, Bastani B, Kaskas MO, Leehey DJ, Besarab A. A randomized controlled trial of oral versus intravenous iron in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006; 26: 445-54.
21. Chowdhury R, Candela-Lena JI, Chan MC i sur. Selective small molecule probes for the hypoxia inducible factor (HIF) prolyl hydroxylases. *ACS Chem Biol* 2013; 8: 1488-96.
22. Rabinowitz MH. Inhibition of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase domain oxygen sensors: tricking the body into mounting orchestrated survival and repair responses. *J Med Chem* 2013; 56: 9369-402.
23. Khan S, Amedia CA: Economic burden of chronic kidney disease. *J Eval Clin Pract* 2008; 14: 422-34.
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 279-335.
25. Fox CH, Vest BM, Kahn LS i sur. Improving evidence-based primary care for chronic kidney disease: study protocol for a cluster randomized control trial for translating evidence into practice (TRANSLATE CKD). *Implement Sci* 2013; 8: 88.
26. Vest BM, York TRM, Sand J, Fox CH, Kahn LS. Chronic Kidney Disease Guideline Implementation in Primary Care: A Qualitative Report from the TRANSLATE CKD Study. *J Am Board Fam Med* 2015; 28: 624-31.
27. Boulware LE, Troll MU, Jaar BG, Myers DI, Powe NR. Identification and referral of patients with progressive CKD: a national study. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 192-204.
28. Agrawal V, Ghosh AK, Barnes MA, McCullough PA. Awareness and knowledge of clinical practice guidelines for CKD among internal medicine residents: a national online survey. *J Am Board Fam Med* 2008; 21: 1061-69.
29. Fox CH, Brooks A, Zayas LE, McClellan W, Murray B. Primary care physicians' knowledge and practice patterns in the treatment of chronic kidney disease: an Upstate New York Practice-based Research Network (UNYNET) study. *J Am Board Fam Med* 2006; 19: 54-61.
30. Rački S, Bašić-Jukić N, Kes P i sur. Croatian Society for Nephrology, Dialysis and Transplantation. [Treatment of anemia in chronic kidney disease-position statement of the Croatian Society for Nephrology, Dialysis and Transplantation and review of the KDIGO and ERPB guidelines]. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 215-21.
31. Kidney Disease: Improving Global Outcomes KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; 2: 5-14.
32. Kes P. Lijekovi koji stimuliraju eritropoezu: prošlost, sadašnjost i budućnost. *Acta Med Croatica* 2009; 63 (Supl.1): 3-63.
33. Kes P, Bašić-Jukić N, Jurić I. Kako treba održavati ravnotežu željeza u dijaliziranih bolesnika koji su liječeni lijekovima koji stimuliraju eritropoezu. *Acta Med Croatica* 2009; 63 (Supl.1): 54-61.
34. Drüeke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide) line(s). *Kidney Int* 2012; 82: 952-60.
35. Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. How the Target Hemoglobin of Renal Anemia Should Be? *Nephron* 2015; 131: 202-9.
36. Ferrari P, Kulkarni H, Dheda S i sur. Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 77-83.
37. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C i sur. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. *Am J Med* 2012; 125: 991-9.
38. Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015 ; 88: 905-14.
39. Mužić K, Rački S. Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti. *Medicina fluminensis* 2010; 46: 471-81.

SUMMARY

ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

L. BUKMIR, M. FIŠIĆ, I. DIMINIĆ-LISICA and A. LJUBOTINA

*University of Rijeka, School of Medicine, Department of Family Medicine and Family Medicine Office,
Rijeka, Croatia*

Renal anemia develops secondary to chronic kidney disease (CKD) and its incidence increases with the progression of CKD. The aim is to inform family physicians about the latest developments and ways of approaching the issue, in accordance with national guidelines. The PubMed and Cochrane systematic reviews databases were searched for the 1996-2015 period using the following key words: anemia, chronic renal failure, erythropoietin, and primary health care. In addition, all relevant articles and textbooks available were manually searched to suggest the following conclusions. The use of erythropoiesis-stimulating agents (ESA) slows down the progression of CKD, reduces the need for blood transfusions and improves the patient quality of life. Target hemoglobin (Hb) concentration to be permanently maintained is 110-120 g/L. Higher Hb levels are associated with higher mortality and major cardiovascular events in dialysis patients. Target hemoglobin level should be strictly individualized depending on CKD stage (both non-dialyzed and dialyzed population), age, other risks, initial and maintenance treatment. Early recognition and appropriate correction of anemia using ESA is of utmost importance in CKD patients. Systematic primary and secondary prevention measures along with education and professional implementation of national guidelines in daily work of family practitioners can improve medical care of patients with CKD.

Key words: anemia, chronic kidney disease, erythropoietin, primary health care